

## Ο μακρύς δρόμος της εξέλιξης των συσκευών εισπνοοθεραπείας

ΓΡΗΓΟΡΗΣ ΣΤΡΑΤΑΚΟΣ

Επιμελητής Κ.Ε.Θ. Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»



Εικόνα 1. Ρωμαϊκό βαποριζατέρ

*Θα μας άρесе να θεωρούμε τη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων για μια σειρά νοσημάτων του αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων του άσθματος, της ΧΑΠ, της κυστικής ίνωσης και επίμονων λοιμώξεων, της ανεπάρκειας α-1 αντιθρυψίνης, εμβολιασμών κ.ά.) ως την πλέον σύγχρονη και αποτελεσματική προσέγγιση της θεραπευτικής στην πνευμονολογία. Κάτι τέτοιο όμως, θα αδικούσε χιλιάδες χρόνια ιστορίας της ιατρικής και τις ευφυέστερες προσπάθειες εκατοντάδων γιατρών που προσπάθησαν πριν από εμάς!*

**Α**πό πολύ νωρίς αναγνωρισμένη ως η λογικότερη οδός χορήγησης φαρμάκων στα αναπνευστικά νοσήματα, η εισπνοοθεραπεία χρησιμοποιείται ήδη από το 2000 π.Χ στην Ασία όπου τα φύλλα του φυτού *Atropa Belladonna* (που περιέχει μια μορφή του βρογχοδιαταλτικού ατροπίνης) καπνίζονταν ως κατασταλτικά του βήχα<sup>1</sup>.

Στα κλασικά και Ρωμαϊκά χρόνια επίσης, οι νεφελιοποιήσεις και η εισπνοή ατμών ατροπινούχων ουσιών μέσω αυτοσχέδιων ή περίτεχνων μεταλλικών νεφελιοποιτών, χρησιμοποιούνταν ευρέως.

Η μεγάλη ανάπτυξη των συσκευών εισπνοοθεραπείας, ωστόσο, θα έρθει με την έναρξη της βιομηχανικής εποχής στα μέσα του 19ου αι., όταν τα «πρωτόγονα» προϊόντα της λαϊκής ιατρικής θα αντικατασταθούν από τα βιομηχανοποιημένα τσιγάρα στραμωνίου (από φύλλα του ατροπινούχου *Datura Stramonium*) και βέβαια από τους πρώτους αναγνωρίσιμους προγόνους των σημερινών νεφελιοποιτών, αρχικά κατασκευασμένων από πηλό και εν συνεχεία από γυαλί ή μέταλλο.

Η τεχνολογική επανάσταση στο δεύτερο μισό του 20ου αιώνα θα μας δώσει τους νεφελιοποιητές συμπιεστού, τις αναλώςιμες συσκευές εισπνοής υπολογισμένων δόσεων (MDI's), τις ενεργοποιούμενες από την αναπνοή συσκευές (BAI's) και τις συσκευές εισπνοής ξηρής σκόνης

**Οι καταβολές της εισπνοοθεραπείας του άσθματος και άλλων πνευμονοπαθειών πιθανότατα βρίσκονται στην αρχαία Ινδία, όπου από το 2000 π.Χ. η Αγιουρβεδική ιατρική πρότεινε την εισπνοή καπνού φυτών και ιδιαίτερα από είδη *Datura sp.* όπου περιέχονται ισχυρά αλκαλοειδή με αντιχολινεργικές βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες**

(DPI's). Η αντικατάσταση των προωθητικών με υδρο-φθοριο-αλκάνια (HFA) μετά το Πρωτόκολλο του Μόντρεαλ (1987), έδωσε νέα ώθηση στην παρασκευή εισπνεόμενων αερολυμάτων, καθώς νέες τεχνολογικές εξελίξεις που τροποποιούν σημαντικά την εισπνοοθεραπεία έχουν ήδη μπει σε εφαρμογή στην πρώτη 10ετία του 21ου αιώνα.

### Οι αρχαίες θεραπείες - Εισπνοές καπνού

Οι καταβολές της εισπνοοθεραπείας του άσθματος και άλλων πνευμονοπαθειών πιθανότατα βρίσκονται στην αρχαία Ινδία, όπου από το 2000 π.Χ. η Αγιουρβεδική ιατρική πρότεινε την εισπνοή καπνού φυτών και ιδιαίτερα από είδη *Datura sp.* όπου περιέχονται ισχυρά αλκαλοειδή με

αντιχολινεργικές βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες. Οι ρίζες της *Datura* κονιορτοποιούνταν και ανακατεύονταν με άλλα υλικά όπως τζίντζερ (πιπερόριζα) και πιπέρι, πλάθονταν σε πάστα που εν συνεχεία ξηραίνονταν και μπορούσε οποτεδήποτε να καπνιστεί με πίπα<sup>2,3</sup>.

Περί το 1500 π.Χ. στην Αίγυπτο, όπως περιγράφεται στον πάπυρο του Ebers, ασθματικοί ασθενείς εισέπνεαν τον ατμό και καπνό από την καύση μέλαινος Υοσκυάμου (*Hyoscyamus Nigris*), αφού πρώτα άνθη του φυτού ρίχνονταν πάνω σε πυρακτωμένες πέτρες. Ο Υοσκυάμος ανήκει στην οικογένεια των Σολανοειδών και περιέχει την Υοσκυαμίνη έναν άηλο αντιχολινεργικό παράγοντα. Μια από τις αρχαιότερες συσκευές εισπνοοθεραπείας κατασκευάστηκε από τον Ιπποκράτη (460-377 π.Χ.). Επρόκειτο για μια απλή πήλινη κούπα με διάτρητο σκέπασμα, μέσα από το οποίο οι ασθενείς εισέπνεαν θεραπευτικούς ατμούς<sup>4</sup>.

Τον 12ο αι. μ.Χ. ο περίφημος Ισπανοαραβικός καταγωγής ιατρός Μαϊμονίδης συνέγραψε την πρώτη επίτομη πραγματεία «Περί Άσθματος» (1190 μ.Χ.) συνιστώντας εισπνοές καιόμενων ατροπινούχων φυτών και παρέχοντας αξιοσημείωτες υγιεινοδιατροφικές συμβουλές. Ωστόσο, ήδη από τον 7ο μ.Χ. αι. οι δάσκαλοι των Αράβων, οι Βυζαντινοί γιατροί, είχαν μελετήσει επακριβώς τη δράση των εισπνεόμενων φυτικών καπνών όπως φαίνεται στα κείμενα ⇨

⇒ του Παύλου του Αιγινήτη και άλλων, όπου εκτός της *Datura Stramonium* και του *Hyoscyamus Nigris*, προτείνονται αντιχολινεργικά βότανα όπως η *Lobelia* αηλιά και αυτή η *Atropa Belladonna* σε συνδυασμό με αρσενικόχα φυτά, βάλισσα και ρητίνες (ρετσίνια)<sup>5</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο καπνός των διαφόρων φυτών που χρησιμοποιήθηκαν από την αυγή της φαρμακοθεραπείας, αποτελείται από μικρο-σωματίδια των οποίων η εισπνοή στο επίπεδο των μικρών αεραγωγών είναι ευχερέστερη και αποτελεσματικότερη από τα διαλύματα, τους ατμούς και τα εναιωρήματα που θα χρησιμοποιηθούν αργότερα στην εξέλιξη της τεχνολογίας των εισπνευστικών συσκευών. Σήμερα κατά κάποιο τρόπο επιστρέφοντας στις ρίζες, μελετούμε και εφαρμόζουμε όλο και περισσότερο τεχνολογίες εισπνοών σωματιδιακών εκνεφωμάτων που αποτελούν και την αιχμή της σύγχρονης εισπνοοθεραπείας χωρίς παρόλα αυτά να έχουμε ακόμη κατορθώσει μέγεθος σωματιδίων τόσο μικρών όσο του καπνού<sup>3</sup>!

### Κεραμικοί «εισπνευστές» (19ος αιώνας)

Παραλληλές της κούπας του Ιπποκράτη έκαναν την εμφάνισή τους στα τέλη του 18ου και στο πρώτο μισό του 19ου αι. Ο Άγγλος γιατρός John Mudge χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τον όρο "inhaler" για να περιγράψει τη δική του κούπα (εικόνα 2) μέσα από την οποία, ασθενείς μπορούσαν να κάνουν εισπνοές οπίου για να κατευνάσουν τον επίμονο βήχα τους!

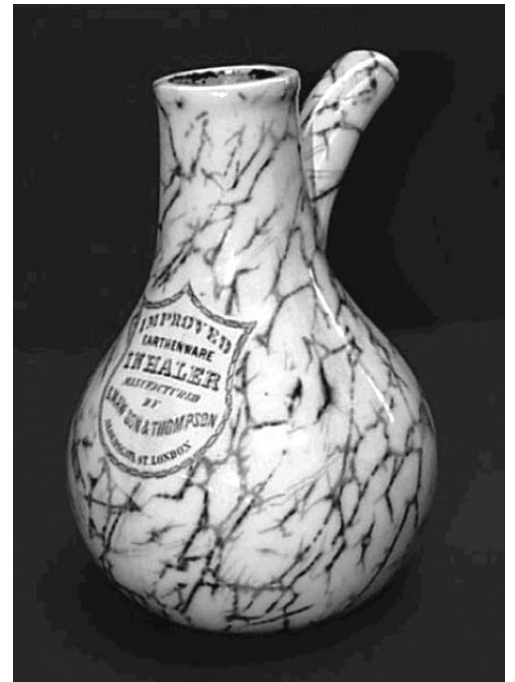
Πολλές άλλες παραλληλές κεραμικών δοχείων που χρησιμοποιούνταν ως συσκευές εισπνοής έκαναν την εμφάνισή τους και έγιναν ιδιαίτερα δημοφιλείς κατά τη διάρκεια του 19ου αι.

Η διασημότερη από αυτές ήταν ο Nelson Inhaler που κατασκευαζόταν στο Λονδίνο από το 1895 και τα θεραπευτικά του αποτελέσματα περιγράφηκαν σε μια ιστορικής σημασίας δημοσίευση στο *Lancet* του 1863 (εικόνα 3).

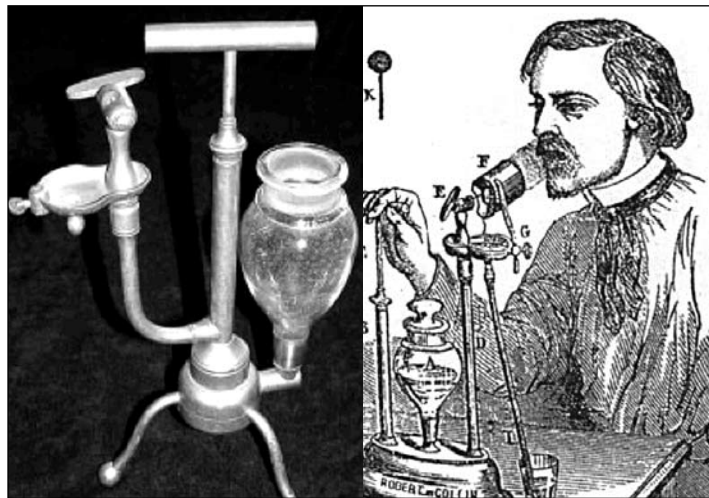
Το 1895 στην πραγματεία του για τη θεραπεία μέσω εισπνοών ο Dr Scudding μπορούσε να γράφει ότι: «Από όλες τις συσκευές εισπνοοθεραπείας η καλύτερη είναι η Nelson inhaler διότι εκτός του ότι είναι απόλυτα αποτελεσματική και προσαρμοσμένη στο σκοπό που επιτελεί, συγκεντρώνει τρία βασικά πλεονεκτήματα: καθαρίζεται εύκολα, είναι απολύτως φορητή και είναι οικονομική!»<sup>6</sup>. Συγκέντρωνε δηλαδή όσα και η σύγχρονη φαρμακοβιομηχανία ζητά από τις συσκευές εισπνοών!



**Εικόνα 2.** Η κούπα (inhaler) του Dr John Mudge (1778). Με κατάλληλο επιστόμιο στο καπάκι και τρύπες στο χερούλι, από όπου ο αέρας περνούσε κατά την εισπνοή και μέσω του υγρού στον πάτο της κούπας έφτανε στο επιστόμιο (πηγή: Mark Sanders, Inhalatorium.com).



**Εικόνα 3.** Βελτιωμένη έκδοση του Nelson inhaler. Περιελάμβανε καπάκι και σωλήνα εισπνοής στην πλάγια θύρα που τον έκαναν να μοιάζει πολύ με ανατολίτικο ναργιλέ (πηγή: Mark Sanders, Inhalatorium.com).



**Εικόνα 4.** Ο εκνεφωτής του Sales-Girons. Μία χειροκίνητη πιεστική αντλία μεταφέρει το υγρό το οποίο ψεκάζεται και εκνεφώνεται (πηγή: Mark Sanders, Inhalatorium.com).

Πολλά ατροπινούχα φυτά όπως η *Datura* εκτός των θεραπευτικών τους ιδιοτήτων χρησιμοποιούνταν και για τις παραισθησιογόνες τους ιδιότητες και συχνά προκαλούσαν θάνατοι από την ισχυρή τοξικότητα των ουσιών αυτών. Το αλκαλοειδές της *Datura* απομονώθηκε και αναγνωρίστηκε ως Ατροπίνη στα 1833.

### Πρώιμοι εκνεφωτές και Νεφελοποιητές (Μέσα-τέλη του 19ου αι.)

Εκνεφωτές (sprays ή atomizers) αναπτύχθηκαν στη Γαλλία μετά τη δεκαετία του 1850 κυρίως συνδεδεμένοι με τη βιομηχανία αρωμάτων και καλλυπτικών καθώς και στα πλαίσια της υδροθεραπείας που παρείχετο εκείνη την εποχή στα δημοφιλή Λουτρά και Spas. Μια από τις πιο εν-

διαφέρουσες εφευρέσεις εκείνης της εποχής είναι ο φορητός νεφελοποιητής του Dr. Sales-Girons, που μάλιστα, απέσπασε το αργυρούν μετάλλιο της Ακαδημίας των Επιστημών των Παρισίων, στα 1858. Η συσκευή αποτελείτο από μια χειροκίνητη αντλία που έφερνε με πίεση το ιαματικό νερό ή το θεραπευτικό διάλυμα από ένα ρεζερβουάρ στο ρύγχος της εισπνοής, αφού πρώτα περνούσε από μια επίπεδη πλάκα διασποράς των σταγονιδίων (εικόνα 4). Πρόκειται για τον πρώτο νεφελοποιητή συμπίεσης.

Τέτοιου τύπου συσκευές εισπνοών προορίζονταν κυρίως για χρήση ιαματικών υδάτων στη Γαλλία, την Τσεχία, την Ουγγαρία και αλλού, όπου η λουτροθεραπεία ήταν εξαιρετικά διαδεδομένη και τα ιαματικά νερά, εκτός των άλλων χρήσεων τους,

⇒ πίνονταν και εισπνέονταν. Την ίδια εποχή στη Γερμανία, εμφανίζεται ο νεφελοποιητής του Bergsen όπου γίνεται χρήση πεπιεσμένου αέρα και των βασικών αρχών της μάσκας Ventouri, όπως τη χρησιμοποιούμε σήμερα: Με την πίεση του αέρα, το διάλυμα ωθείται μέσα από σωληνάριο με τριχοειδείς οπές στο άκρο του, από όπου και εκνεφώνεται σε μικρότατα σταγονίδια. Πολλές ιατρικές μελέτες κάνουν την εμφάνισή τους στη βιβλιογραφία όπου με χημική ανάλυση σε τραχειοτομηθέντες ασθενείς επιβεβαιώνεται η εναπόθεση των εισπνεόμενων φαρμάκων στους ενδοθωρακικούς αεραγωγούς<sup>6</sup>.

## Τα τσιγάρα του άσθματος και οι κόνεις

Στις αρχές του 20ου αιώνα, οι καιόμενες κόνεις και τα τσιγάρα για τη θεραπεία του άσθματος άρχισαν να γίνονται πάλη ιδιαίτερα δημοφιλείς (εικόνα 5). Περιείχαν κατά κύριο λόγο φύλλα στραμωνίου (*Datura Stramonium*), καθώς και φύλλα τσαγιού, belladonna, Kola και lobelia. Οι οδηγίες για τα τσιγάρα του άσθματος ήταν «πρώτα εκπνεύστε βαθιά αδειάζοντας τους πνεύμονες από όλο τον αέρα και εν συνεχεία γεμίστε το στόμα με καπνό και πάρτε βαθιά εισπνοή κατεβάζοντας τον καπνό όσο το δυνατόν βαθύτερα στους πνεύμονες. Κρατήστε την αναπνοή σας για λίγα δευτερόλεπτα και εν συνεχεία εκπνεύστε από το στόμα και τα ρουθούνια»<sup>7</sup>. Η ομοιότητα με τις οδηγίες εισπνοής των σύγχρονων συσκευών MDI και DPI είναι μάλλον εντυπωσιακή. Η σφαίρα Καρβονικού καπνού είναι ένα άλλο παράδειγμα συσκευής εισπνοών ξηράς σκόνης που έγινε δημοφιλής μετά τα 1890. Ένα λαστικένιο πουάρ ψέκαζε τη σκόνη που περιείχε Γλυκυριζα, Ελλέβορο και Καρβονικό οξύ, «εξασφαλίζοντας» θεραπεία αλλεργική και προστασία από τη φθίση, τον κοκκύτη, τον κατάρρου, τη λαρυγγίτιδα και τη βρογχίτιδα, τη διφθερίτιδα, τη γρίπη, το άσθμα και όποια άλλη νόσο του αναπνευστικού ήταν γνωστή εκείνη την εποχή!!

## Νεφελοποιητές χειρός και Πρώιμοι ηλεκτρικοί νεφελοποιητές συμπίεστου (1930-1940)

Αν και στη Κίνα το χόρτο Μα-Χουάγκ που όπως απεδείχθη πολύ αργότερα περιέχει αξιόλογες ποσότητες εφεδρίνης, χρησιμοποιείτο ήδη από τα 3000 π.Χ. για τη θεραπεία του βρογχόσπασμου, στην Ευρώπη το εκχύλισμα των επινεφριδίων μόλις στις αρχές του 20ου αιώνα αναγνωρίστηκε ότι διαθέτει βροχοδιασταλτικές ιδιότητες. Η επινεφρίνη περιγράφηκε και ονομάστη-



**Εικόνα 5.** Τα τσιγάρα του άσθματος χρησιμοποιούνταν για τη βρογχική χορήγηση αλκαλοειδών με αντιχολινεργικές βροχοδιασταλτικές ιδιότητες. Ήταν διαθέσιμα στο εμπόριο με ένδειξη τη θεραπεία του άσθματος ως τη δεκαετία του 1950 (πηγή: Mark Saunders, [www.inhalatorium.com](http://www.inhalatorium.com)).



**Εικόνα 7.** Ο νεφελοποιητής AsthmaNefrin (1940) για εισπνοές επινεφρίνης μέσω ψεκασμού και εκνέφωσης. Το προσπεκτούς σημειώνει: «Η συσκευή εκνεφώνει το διάλυμα σε σταγονίδια τόσο λεπτά που κυριολεκτικά επιπλέουν στον αέρα. Το αναπνέετε εξ΄ισου εύκολα με τη θαλασσινή αύρα και το διάλυμα εξασφαλίζει την ανακούφισή σας ακριβώς γιατί εισπνέεται πραγματικά»<sup>2</sup>.

κε το 1899 από τον Abel για να ακολουθήσει η σύνθεσή της από τους Stolz και Dakin<sup>8</sup>. Το 1900 περιγράφηκε η πρώτη θεραπεία ασθματικού με εκχύλισμα επινεφριδίων, ενώ στα 1910 αναφέρθηκε η πρώτη χρήση εισπνεόμενης επινεφρίνης σε αερόλυμα από τους Barger και Dale. Διάλυμα χλωριούχου Αδρεναλίνης έγινε διαθέσιμο από τα 1930 ως αερόλυμα μέσω γυάλινων νεφελοποιητών με λαστικένιο πουάρ (εικόνας 6,7 και 8).

Την ίδια εποχή κάνουν στη Γερμανία την εμφάνισή τους οι πρώτοι ηλεκτρικοί κομπρέσορες-νεφελοποιητές για την εκνέφωση αερολυμάτων.

Στην Αγγλία κατασκευάζεται το Inhalatorium, μια στεγανή καμπίνα αερίων (στο μέγεθος τηλεφωνικού θαλάμου) όπου ο ασθενής εισέπνεε διαλύματα διαφόρων βροχοδιασταλτικών και αρωματικών ουσιών (αποστάγματα ευκάλυπτου, μενθόλης, τουρπεντίνης κ.ά.), τα οποία διοχε-



**Εικόνα 6.** Η χρήση εισπνεόμενης Αδρεναλίνης για τη θεραπεία του άσθματος άρχισε μετά το 1930 και συνεχίζει ως σήμερα. Στην εικόνα ένας από τους πρώτους νεφελοποιητές λαστικένιας σφαίρας που έγιναν εμπορικά διαθέσιμοι για τη χρήση ασθενών με άσθμα (πηγή: [www.inhalatorium.com](http://www.inhalatorium.com)).



**Εικόνα 8.** Hand-bulb nebulizer. Λειτουργούσε στη λογική των σπρέι αρωμάτων. Το λαστικένιο πουάρ οδηγούσε το διάλυμα εκνεφωμένο στη γαλάζια σφαίρα από όπου ο ασθενής μπορούσε να εισπνεύσει όπως μέσω ενός σύγχρονου spacer!

**Μετά τη δεκαετία του 1940 η έρευνα στο πεδίο της εισπνοοθεραπείας αναπτύχθηκε σε δύο βασικές κατευθύνσεις: Την εισπνοή μέσω νεφελοποιητών συμπίεστου και την ανάπτυξη εύχρηστων συσκευών χειρός για εισπνοή υποηολιγισμένων δόσεων πεπιεσμένων διαλυμάτων, εναιωρημάτων ή κόννων.**

τεύονταν νεφελοποιημένα από μία οβίδα πεπιεσμένου οξυγόνου (εικόνα 9).

Τώρα πια οι βασικές βροχοδιασταλτικές ουσίες είχαν απομονωθεί και οι βασικοί τύποι εισπνευστικών συσκευών είχαν επινοηθεί. Δεν είχαν ληθεί όμως ακόμη σοβαρά πρακτικά προβλήματα όπως η άνεση στη χρήση, η μη οξείδωση και αλλοίωση του φαρμάκου στους περιέκτες, η μεγάλη σπατάλη φαρμάκου κατά τη

διάρκεια της εισπνοής και η ασάφεια στη δόση του φαρμάκου που τελικά έφτανε στους αεραγωγούς. Μετά τη δεκαετία του 1940, η έρευνα στο πεδίο της εισπνοοθεραπείας αναπτύχθηκε σε δύο βασικές κατευθύνσεις: την εισπνοή μέσω νεφελοποιητών συμπιεστού και την ανάπτυξη εύχρηστων συσκευών χειρός για εισπνοή υπολογισμένων δόσεων πεπιεσμένων διαλυμάτων, εναιωρημάτων ή κόνεων.

### Νεφελοποιητές Συμπιεστού

Αν και η βασική τεχνολογία ήδη υπήρχε από τη δεκαετία του 1930 (εικόνα 10), χρειάστηκαν αρκετά χρόνια για να περάσουμε από τους συμπιεστές με κινητήρα εσωτερικής καύσης, στους συμπιεστές αερίου, τους ηλεκτρικούς συμπιεστές και ασφαλώς τους νεφελοποιητές υπερήχων! Σήμερα οι σύγχρονοι νεφελοποιητές, ικανοί να παρέχουν αερόλυμα σταγονιδίων 1-8μm και μεγάλες δόσεις φαρμάκου, αποτελούν την κύρια μέθοδο βρογχοδιαστολής στα ιατρεία επειγόντων στα Νοσοκομεία όλου του κόσμου. Παρόλα αυτά, είναι πλέον γνωστό ότι περίπου 65% του φαρμάκου χάνεται κατά την εισπνοή ενώ ένα 20% κατά μέσον όρο εκπνέεται από τον ασθενή αφήνοντας τελικά ελάχιστη δόση φαρμάκου για εναπόθεση στους περιφερικούς αεραγωγούς<sup>9</sup>.

Επιπλέον πολλές συγκριτικές μελέτες επιπλέον έχουν δείξει ότι οι συσκευές χειρός DPI's και MDI's παρέχουν απολύτως συγκρίσιμα αποτελέσματα με τους νεφελοποιητές συμπιεστού χορηγώντας πολύ μικρότερες δόσεις φαρμάκων, ενώ είναι σαφώς οικονομικότερες και απλούστερες στη χρήση<sup>10</sup>. Η βασική ένδειξη των νεφελοποιητών συμπιεστού σήμερα είναι η νοσηλεία ασθενών σε βαριά κρίση και σε προφανή αδυναμία να παράγουν εισπνευστικές ροές τέτοιες που να εξασφαλίζουν ικανή ροή του φαρμάκου στους αεραγωγούς.

### Τα πρώτα DPI's και MDI's (1940-1950)

Αντίθετα με ότι θα περίμενε κανείς, η πρώτη φορητή και αναλίσσιμη συσκευή εισπνοών δε χρησιμοποιήθηκε για βρογχοδιαστολή αλλά για τη χορήγηση κόνης πενικιλίνης G στους αεραγωγούς: Το 1948 η εταιρεία Abbot λανσάρησε το Autohaler, συσκευή εισπνοής ξηρής σκόνης όπου η κάθε αμπούλα περιείχε 1.000.000 μονάδες κρυσταλλικής πενικιλίνης.

Το πρώτο βρογχοδιασταλτικό MDI, ωστόσο, αναπτύχθηκε το 1955 από τον G. Maison, ιατρικό σύμβουλο της εταιρείας



**Εικόνα 9.** Ο θάλαμος Inhalatorium. Περί τα 1930.



**Εικόνα 10.** Το Pneumostat υπήρξε ένας από τους πρώτους ηλεκτρικούς νεφελοποιητές που κατασκευάστηκαν, τη δεκαετία του 1930. Το τροφοδοτικό συνδεόταν με ένα ρεοστάτη και μπορούσε να λειτουργήσει σε τάσεις από 110-240v. Χρησιμοποιείτο για εισπνοές δόσεων Bronchovudin (παπαβερίνη και eumydrine). Πηγή: [www.inhalatorium.com](http://www.inhalatorium.com).



**Εικόνα 11.** Medihaler-Iso του 1956. Το πρώτο βρογχοδιασταλτικό pMDI στη σύγχρονη θεραπευτική.

Riker (σήμερα 3M), με την καθοδήγηση της έφηβης κόρης του που έπασχε από άσθμα και πήρε την ιδέα από τα βαποριζατέρ των αρωμάτων. Η συσκευή περιείχε ένα αλκοολούχο διάλυμα επινεφρίνης (Medi-haler epi) ή ισοπροτερενόλης (Medi-haler iso) υπό πίεση τα οποία περνούσαν από τον περιέκτη μέσω μιας βαλβίδας υπολογισμένης δόσης, παράγοντας εκνέφωμα μικρών σωματιδίων (εικόνα 11). Είναι η πρώτη αναλίσσιμη συσκευή υπολογισμένων δόσεων υπό πίεση διαλύματος (pMDI) της σύγχρονης εποχής.

Τα 50 χρόνια που ακολούθησαν την ανάπτυξη της πρώτης αυτής συσκευής, πολλές πρόοδοι έγιναν προκειμένου να αντιμετωπιστούν προβλήματα που συνδέο-

νταν με τις φαρμακευτικές ουσίες, τη μη βέλτιστη τεχνική εισπνοής και το συντονισμό εισπνοής-εκνέφωσης, την υψηλή εναπόθεση φαρμάκων στο στοματοφάρυγγα και τη χρήση προωθητικών χλωριοφθοριοανθράκων (CFC).

### Η εισπνοοθεραπεία τα τελευταία 50 χρόνια

Το 1966 παρασκευάστηκε η Σαλβουταμόλη και τρία χρόνια αργότερα το "Ventolin" (Aerolin) υπήρχε στα ράφια των φαρμακείων για να γίνει πολύ σύντομα το βρογχοδιασταλτικό με τις μεγαλύτερες πωλήσεις παγκοσμίως. Το 1970 η 3M παρουσίασε το Duo-Haler το οποίο παρέιχε το νεωτερισμό της ενεργοποίησης με την εισπνοή (BAI). Ένα χρόνο αργότερα, η Fisons παρουσίασε το Spinhaler ένα από τα πρώτα DPI's για την εισπνοή χρωμογλυκικού, ενώ το 1977 η Glaxo εισήγαγε τα Rotahaler για εισπνοές albuterol.

Το 1972 κυκλοφόρησε το πρώτο εισπνεόμενο στεροειδές, η Μπεκλομεθαζόνη, στις ίδιες συσκευές που χρησιμοποιούνταν και για τη σαλβουταμόλη. Από τότε και καθώς όλο και περισσότερο γινόταν αντιληπτό ότι η φλεγμονή αποτελεί τη βάση του άσθματος, αρκετοί νέοι στεροειδείς παράγοντες παρήχθησαν και κυκλοφόρησαν στην αγορά.



⇒ Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970 επίσης, σχεδιάστηκαν και παρήχθησαν μια σειρά από επικουρικές συσκευές (κυρίως αεροθάλαμοι - spacers) για να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα των συσκευών MDI's (κυρίως το πρόβλημα του συγχρονισμού σε παιδιά και υπερήλικες).

Σε πολλές μελέτες έχει φανεί ότι όλα τα μοντέλα των αεροθαλάμων μειώνουν την εναπόθεση του φαρμάκου στον οροφάρυγγα, ενώ ειδικά οι αεροθάλαμοι μεγάλου όγκου (700ml) έχει επιπλέον αποδειχθεί ότι αυξάνουν σημαντικά και την εναπόθεση του φαρμάκου στους περιφερικούς αεραγωγούς.

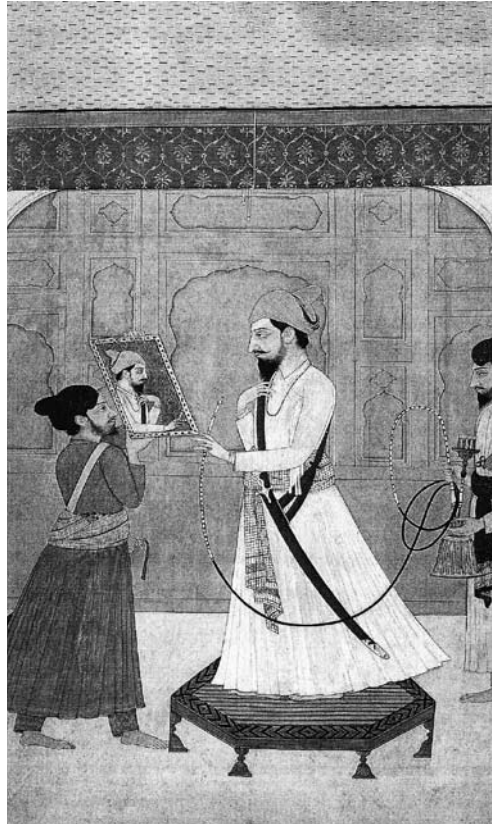
Παρόλα αυτά, η συνεργασία του ασθενούς και ο συγχρονισμός της εισπνοής με την ενεργοποίηση της συσκευής εξακολουθούν να αποτελούν προβλήματα των MDI's ακόμα και με την προσθήκη αεροθαλάμου.

Οι συσκευές Diskus και Turbuhaler που έγιναν εξαιρετικά δημοφιλείς μετά τη δεκαετία του 1980, παρείχαν τη δυνατότητα εισπνοών ξηρής σκόνης βρογχοδιασταλτικών, στεροειδών και συνδυασμών τους, με ελάχιστη εισπνευστική ροή εκ μέρους του ασθενούς απλοποιώντας και βελτιστοποιώντας έτσι τη θεραπεία των αποφρακτικών νοσημάτων του πνεύμονα. Νεότερες συσκευές βασισμένες στη τεχνολογία εισπνοής ξηράς σκόνης που επαναφορτίζονται με κάψουλα μιας δόσης βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης και στεροειδών έχουν επίσης αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια (Aerolizer®, Handihaler® κ.λπ.).

Τα πρώτα pMDI's βασίζονταν σε προωθητικό αέριο το οποίο προκαλεί καταστροφή του όζοντος.

Η συνθήκη του Μόντρεαλ, το 1987, οδήγησε σε σταδιακή κατάργηση τέτοιων ουσιών. Αν και η συμμετοχή των pMDI's στην καταστροφή του όζοντος ήταν ελάχιστη, η σταδιακή κατάργηση των προωθητικών CFC είχε σημαντικότερη επίδραση στην προώθηση και ανάπτυξη της τεχνολογίας της εισπνοοθεραπείας.

Η αντικατάσταση των προηγούμενων προωθητικών με τα υδρο-φθοριο-αλκάνια (HFA) άλλαξε τις μηχανικές και φυσικές ιδιότητες των εισπνεόμενων διαλυμάτων. Τα HFA αεροζόλ είναι γενικά πιο «μαλακά» και αποδίδουν το αερόλυμα σε χαμηλότερη ταχύτητα. Επίσης, η θερμοκρασία τους είναι σημαντικά υψηλότερη των παλαιότερων προωθητικών, με αποτέλεσμα το θερμότερο και μικρότερης ταχύτητας αερόλυμα, να ερεθίζει λιγότερο τον ασθενή.



**Εικόνα 12.** Αρχαίο περσικό χειρόγραφο με παράσταση εισπνοής ναργιλέ.

**Τα πρώτα pMDI's βασίζονταν σε προωθητικό αέριο το οποίο προκαλεί καταστροφή του όζοντος. Η συνθήκη του Μόντρεαλ, το 1987, οδήγησε σε σταδιακή κατάργηση τέτοιων ουσιών. Αν και η συμμετοχή των pMDI's στην καταστροφή του όζοντος ήταν ελάχιστη, η σταδιακή κατάργηση των προωθητικών CFC, είχε σημαντικότερη επίδραση στην προώθηση και ανάπτυξη της τεχνολογίας της εισπνοοθεραπείας. Η αντικατάσταση των προηγούμενων προωθητικών με τα υδρο-φθοριο-αλκάνια (HFA) άλλαξε τις μηχανικές και φυσικές ιδιότητες των εισπνεόμενων διαλυμάτων.**

Δεν είναι όμως μόνο οι μηχανικές ιδιότητες των νέων προωθητικών που είναι ενδιαφέρουσες. Η Μπεκλιομεθαζόνη μέσω HFA προωθητικού προϋπέθετε τη μετασκευή της σε διάλυμα αντί για εναιώρημα, κάτι που οδήγησε σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό μικροσωματιδίων σε κάθε δόση που αποδίδονται με χαμηλότερη ταχύτητα.

Αποτέλεσμα είναι η μεγαλύτερη εναπόθεση του φαρμάκου στους περιφερικούς αεραγωγούς και η μικρότερη α-

πώλεια και επιβλαβής εναπόθεση στον οροφάρυγγα. Μάλιστα το όφελος ήταν τέτοιο που οι φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου σε κάθε δόση μπορούσε πλέον να μειωθεί κατά 50% επιτυγχάνοντας παρόμοια αποτελέσματα με τα παλαιά τεχνολογίας CFC MDI's!

Η 31/12/2008 ήταν η τελευταία διορία απόσυρσης όλων των παλαιού τύπου προωθητικών MDI's. Η φαρμακοβιομηχανία έχει ήδη αντικαταστήσει τα παλαιά σκευάσματα με νέου τύπου HFA pMDI's, σύγχρονα DPI's αλλά και νέες μορφές MDI liquid inhalers- μια νέα μορφή «νεφελιοποιητή τσέπης». Πρόκειται για τη συσκευή Respimat® που αποδίδει υπολογισμένη δόση διαλύματος χωρίς προωθητικό, στηριζόμενη στη μηχανική ενέργεια από την ενεργοποίηση ενός ελατηρίου που περιβάλλει τη δεξαμενή του φαρμάκου. Η ενεργοποίηση του ελατηρίου παράγει ένα σύννεφο διαλύματος αργής κίνησης για διάστημα περίπου 1.5 δευτερολέπτου. Το τελικό κλάσμα πολύ μικρών σωματιδίων (1-5μm) της συσκευής αυτής είναι σημαντικά υψηλότερο του κλασσικού MDI και φτάνει το 60%.

Η τεχνολογία της εισπνοοθεραπείας πολύ ανεπτυγμένη ήδη μέσα από τη μακρά ιστορία της, μόλις που φτάνει την εποχή της ωριμότητάς της. Νέες συσκευές προτείνονται, νέα φάρμακα αναπτύσσονται και νέες ενδείξεις προστίθενται στον ήδη ευρύ κατάλογο των νοσημάτων που μπορούν επιτέλους να αντιμετωπιστούν με μια (ανα)-πνοή!

## Βιβλιογραφία

1. Bronchodilators in asthma: The facts, 2nd ed. (Lane DJ, Storr A. editors) Oxford University Press, New York, 1987; 126-140.
2. Grossman J. The evolution of Inhaler Technology. Journal of Asthma 1994; 31:55-64.
3. Anderson P.J. History of Aerosol Therapy: Liquid nebulization to MDIs to DPIs. Respiratory Care 2005; 50:1139-1150.
4. Gandevia B. Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders. Postgrad Med J 1975; 51(Suppl 7):13-20.
5. Maimonides M. Treatise on Asthma (The Medical Writings of Moses Maimonides) Muntner S, editor. Philadelphia: Lippincott, 1963.
6. Scudder JM. Eclectic manual no. 2 on the use of medicated inhalations in the treatment of diseases of the respiratory organs. Cincinnati: John M Scudder's Sons 1895; 22-24.
7. Dessanges J. A history of nebulization. J Aerosol Med 2001; 14:65-71.
8. Rau JL. Inhaled adrenergic bronchodilators: historical development and clinical application. Resp Care 2000; 45:854-863.
9. Jones MD, Yeager H. Inhaler and Spacer use in obstructive lung diseases. Am Family Physician 1990; 42:1007-101389.
10. Summer WK, Elson R, Thorpe L, et al. Aerosol delivery methods: Relative impact on pulmonary function and cost of respiratory care. Arch Intern Med 1989; 149:618-623.

Η εργασία αυτή αποτελεί προ-δημοσίευση μονογραφίας που πρόκειται να κυκλοφορήσει σύντομα, με ευρύτερη διαπραγμάτευση όλων των παραμέτρων που συνδέονται με τις τεχνικές εισπνοοθεραπείας στα διάφορα νοσήματα του αναπνευστικού. 